

담도암의 방사선치료

연세대학교 의과대학 방사선종양학교실

성진실·이익재

서론

담도암은 비교적 드문 질환으로 서양보다는 우리나라를 비롯한 극동 아시아에 호발하고 있다. 부위에 따라 간내 담도암과 간외 담도암, 그리고 간내 담도와 간외 담도를 연결하는 부분인 간문부에 발생하는 담도암으로 세분할 수 있다. 비록 수술적 절제가 이 질환의 가장 좋은 치료법으로 되어있으나 환자의 전신상태나, 질병의 범위, 위치등의 문제들로 인해 근치적 수술이 시행될 수 있는 환자는 전체의 10~40%정도밖에 되지 않는다.^{1,2} 화학요법 또한 반응률이 30% 정도로 한계가 있는 현실이다.

외과적 절제술 및 화학요법의 한계점으로 인하여, 방사선치료가 근치적 또는 보조적 요법으로 사

용되고 있다. 최근 컴퓨터와 방사선치료 기기의 눈부신 발전으로 방사선 치료의 기술이 빠른 속도로 향상되고 있고 이를 담도암에 적용하고자 하는 시도들이 진행되고 있다.

본론

1. 담도암의 방사선치료성적

1) 수술전 방사선치료: 수술전 방사선치료는 일부에서 시행되어 보고된바 있다. McMasters 등¹⁰은 9명의 환자들을 대상으로 5-FU와 방사선치료를 수술전 시행하여 3명에서 병리소견상 완전관해를 보였다. 간문부 담도암(hilar cholangiocarcinoma) 환자의 경우 4명 모두 재발이 없었고, 원위부 담도암(distal bile duct cancer)의 경우는 1명에서 병리학적

Table 1. Neoadjuvant therapy for extrahepatic bile duct cancer

	Number of cases	Regimen	RT schedule	Failure pattern	Comment
MDACC (1997)	9 perihilar (4) distal (5)	5-FU 300 mg/m ²	45~50.4 Gy Brachytherapy Ir192 wire (2) or IORT (3)	Perihilar: No recurrence Distal: pathologic CR in one → but, DM. Other pts Died with Dz.	3/9: pathologic CR One pt.: CR of mass but LN (+) No major complication from surgery
Urege (1999)	5	5-FU 500 mg/m ² /LV	EBRT±ILBT Median 49.5 Gy		

MDACC=M.D. Anderson Cancer Center, Ir=Iridium, IORT=intraoperative radiotherapy, EBRT=external beam radiotherapy, ILBT=intraluminal brachytherapy, Gy=gray, DM=distant metastasis, Dz.=disease, CR=complete remission, LN=lymph node.

인 완전관해를 보였다(Table 1). 담도암에서 특히 간문부 담도암은 외과적 절제가 어려우므로 수술 전 방사선치료를 통하여 절제가능성을 높일 수 있다는 점은 치료성공을 향상에 매우 중요하므로 더욱 관심있게 연구해 볼 만한 분야이다.

2) 수술후 방사선치료: 간문부 담도암은 전체 담도암의 65~70%로 가장 흔하다. 주로 주간관(main hepatic duct)의 분지가 시작되는 곳에 위치하는 암으로 'Klatskin tumor'로 불리기도 한다. 수술적 절제의 비율은 25~79%로 다양하다. 원위부 담도암은 주로 바터 팽대부(ampulla of Vater) 위치를 포함하여 부르고 있고 전체 담도암의 25~50%를 차지한다. 해부학적 위치 때문에 대부분의 원위부 담도암 환자는 수술이 시행된다.

수술이 시행된 환자에서 수술후 방사선치료의 역할은 아직까지 확실히 정립되지 않았다. Johns Hopkins 병원에서 발표한 후향적 분석에서는 수술 후 방사선치료가 생존율을 향상시키지 못했다.³ 그러나, 다른 연구자들은 수술로 종양의 크기가 감소된 환자에서 방사선치료가 생존율을 증가시켰다고 보고하였다.⁴ 특히 수술절제연이 양성으로 나온 환자에서 방사선치료를 시행했을 때 5년생존율이 의미 있게 증가하여, 근치적 수술이 시행된 환자에서 절제연이 양성인 경우는 수술후 방사선치료가 필수적인 것으로 간주된다.⁵

Mayo Clinic의 자료를 참고해 보면 근치적인 수술적 절제가 시행된 환자는 원위부의 경우 56%였고 근위부는 15%, 중간에 위치한 환자의 경우는 33%였다. Thomas Jefferson 대학의 자료는 원위부 담도암의 환자에서 생존율을 증가시키지 못했다고 보고하였다.⁷ 그러나 수술후 방사선치료와 약물치료가 시행되었을 때 고무적인 결과를 보여주고 있다. Stanford University의 Mehta 등⁸은 12명의 림프절 전이가 있는 바터 팽대부암(ampulla Vater of cancer) 환자에서 동시화학방사선요법으로 5-FU와 방사선치료를 시행하였고 2년 생존율이 89%였고 중앙 생존기간은 34개월이었다. 수술이 많이 시행되기 때문에 예후를 비교해보았을 때 간문부 담도암보다 좋은 성적을 보였다.⁶ 근치적 수술이 상대

적으로 많이 시행되는 원위부 담도암 환자에서 성적이 좋지만⁷ 수술이 시행된 전체 담도암 환자들을 대상으로 비교해 보았을 때 종양의 위치에 따라 생존기간의 차이가 없다는 연구결과가 있다. 이 연구에선 수술 후 화학방사선요법을 시행한 군에서 평균생존기간이 의미 있게 증가하였다.¹¹

3) 국소적으로 진행된 담도암의 방사선치료: 수술을 시행하지 못하는 환자들의 경우에 외부방사선치료만으로는 충분한 종양 치료효과를 보기에 미흡하다. 5-FU를 동반하여 약물치료를 시행하고, 관내근접방사선치료(Intraluminal brachytherapy: ILBT)를 시행하여 종양 치료선량을 최대한으로 올릴 수 있으며, 때로는 이러한 환자들에서 장기생존하는 경우도 있다. 국소적으로 진행된 담도암은 수술이 시행되었으나 육안적 종양이 남아있거나 생검조직 검사만 시행된 경우 등이 있다. 이러한 상황에서는 주변의 정상 장기 때문에 충분한 양의 방사선 선량을 시행하기가 어렵다. 따라서 수술중 방사선치료나 관내근접방사선치료 같은 추가적인 방사선을 주려는 시도가 시행되고 있다. Morganti 등¹²은 국소적으로 진행된 20명의 환자들에서 외부방사선치료와 근접방사선치료를 시행하였을 때 2명에서 5년 이상의 장기생존을 하고 있는 환자가 있었다고 보고하였다. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)은 수술이 불가능한 환자들에서 동시화학방사선요법을 시행했을 때 2년 생존율이 19%였다.⁹

본원에서 외부방사선치료만 시행된 17명과 외부방사선치료와 근접방사선치료가 시행된 14명을 포함한 총 31명의 환자들을 대상으로 후향적 분석을 시행한 바 있다. 외부 방사선치료는 39.6 Gy에서 50.4 Gy까지, 추가적 관내근접방사선치료는 15 Gy를 3회에 걸쳐 시행하였다(Fig. 1). 2년 생존율에서 외부방사선치료와 근접방사선치료가 시행된 환자는 21%였으나 외부방사선치료만 시행된 환자는 0%로 의미 있는 차이가 있었다($P=0.015$). 또한 무재발기간이 5개월에서 9개월로 증가하는 양상을 보였다($P=0.06$).¹³ M.D. Anderson Cancer Center의 Crane 등¹⁴은 52명의 국소진행된 담도암 환자들을

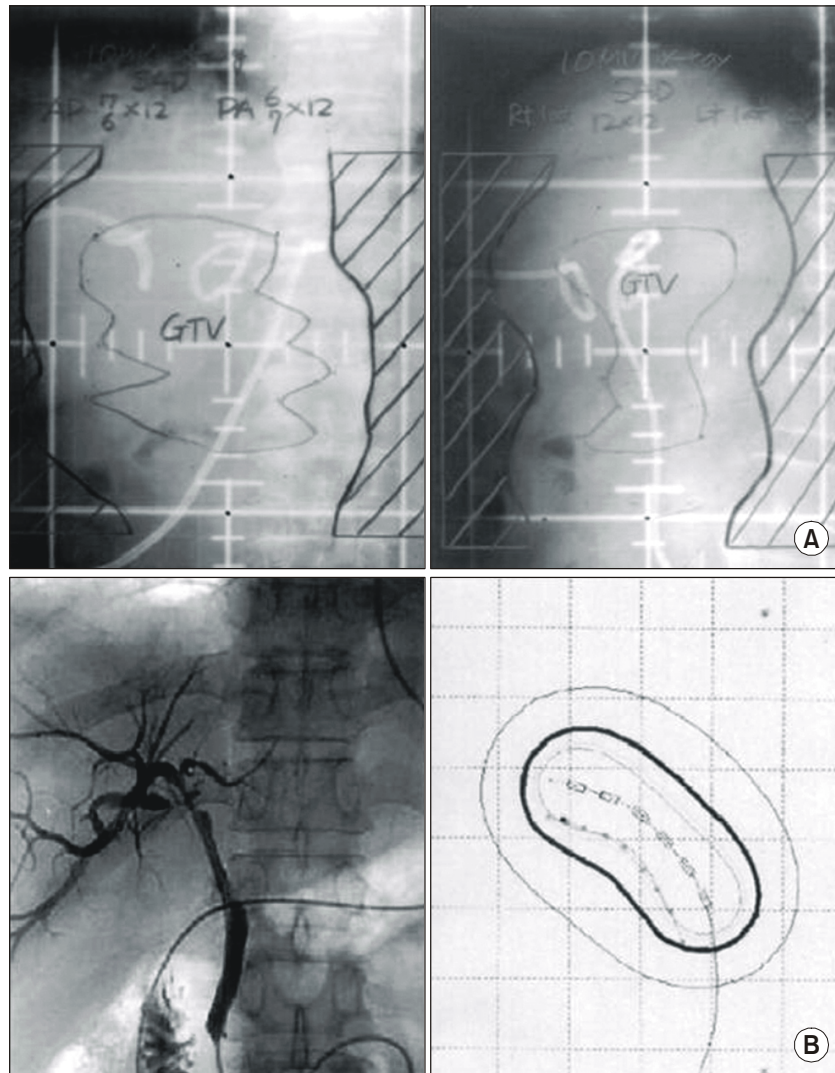


Fig. 1. Conventional radiation port film of external beam radiotherapy and intraluminal brachytherapy. (A) Field arrangements of EBRT (external beam radiotherapy), including primary tumor and surrounding regional lymph nodes, through the 3 or 4-port technique using a 10-MV linear accelerator. (B) Percutaneous transhepatic cholangiogram before ILBT (intraluminal brachytherapy) and simulation film after inserting Gamma-med tube and intrabiliary prosthesis (Gianturco stent) overlapped with dose planning for ILBT prescribed at 1.5 cm from center of source with a daily single dose of 5 Gy to a total of 15 Gy in three fractions.

대상으로 하여 방사선을 치료한 환자들을 선량에 따라 군을 나누어 분석하였으나 생존율에 의미 있는 차이를 보이지 못했다. 이와 같이 외부방사선치료에 근접관내방사선치료를 추가로 시행하였을 때 생존율의 증가등을 보이는 결과들이 있지만 차이

가 없는 결과들도 있어 아직 좀 더 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다(Table 2). 또한 실패양상을 분석하였을 때 여전히 국소재발율이 높아서 방사선 선량을 증가시키는 연구가 더 필요할 것으로 보인다(Fig. 2).

Table 2. Impact of irradiation modality on outcome

	EBRT alone vs. EBRT+ILBT	Median survival (mo)	2 yr survival (%)	P value
Fields and	9	7		0.06
Emami (1987)	8	15		
EORTC (1990)	68	18.7		NS
	23	25		
Milella (1998)		11		NS
		14		
Morganti (2000)	8	6		0.077
	12	16		
YCC (2003)	17	5	0	>0.05
	14	9	21	

EBRT=external beam radiotherapy, ILBT=intraluminal brachytherapy, mo=months, yr=year, YCC=Yonsei cancer center, NS=no statically different.

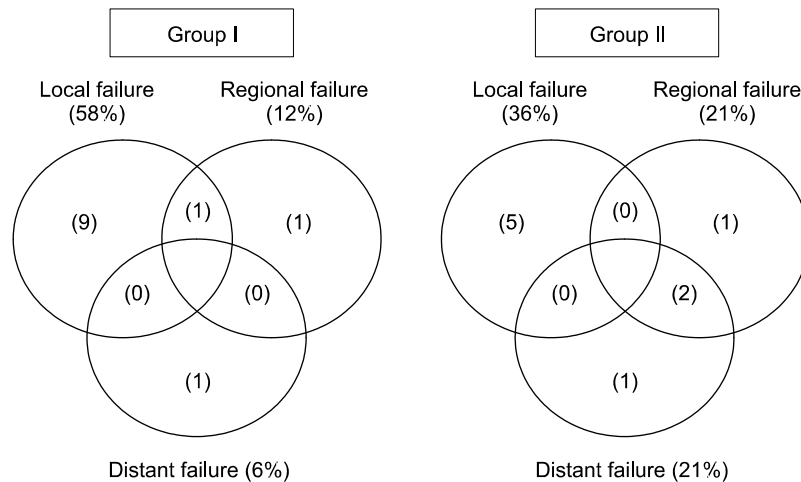


Fig. 2. Patterns of failure. Although locoregional failure was the most predominant pattern of failure in both groups, the difference was not statistically significant in the recurrence rates between those who did and did not receive ILBT (53% for Group 1 vs. 36% for Group 2; $P>0.05$). Group I: EBRT alone (17 patients). Group II: EBRT+HDR ILBT (14 patients). EBRT=external beam radiotherapy, HDR=high-dose rate, ILBT=Intraluminal brachytherapy.

2. 방사선치료 방법과 방사선 치료의 부작용

1) 치료용적(Treatment volume)의 결정: 종양의 침범 정도는 경피적 담도조영술(percutaneous cholangiography)이나 내시경적 역행성 담체관 조영술(endoscopic retrograde cholangiopancreatography:

ERCP)를 통해 파악한다. 최근에는 MRI (magnetic resonance imaging)와 PET/CT (positron emission tomography/computed tomography)의 도움으로 도움을 얻을 수 있다. Gross tumor volume (GTV)은 영상 진단을 통해 보이는 육안종양을 포함하고, 수술후 방사선치료의 경우에는 클립을 포함하도록 한다.

Clinical target volume (CTV)은 GTV에 여백(margin)을 주고 종양 위치에 따른 림프절의 전이양상을 고려하여 주변의 림프절을 포함하도록 한다.¹⁵ Planning target volume (PTV)은 환자의 위치재현성과 호흡에 따른 종양의 위치변화를 고려하여 여백을 추가하여 정한다.

간내담도암의 경우 소엽관(lobular duct)에서 생기는 peripheral type이거나 종양이 결정성일 때 높은 신호로 나타난다. 그러나 점액소를 많이 생성하는 담도암의 경우에는 신호가 높게 나타나지 않을 수도 있다. PET는 종양의 물리적인 측면뿐만 아니라 생물학적인 개념까지 포함하여 치료에 반영할 수 있는 영상진단의 방법이다. 방사선종양학과에서는 기존의 CT에 의존하여 방사선치료 용적을 결정하던 과거와 달리 PET/CT와 MRI의 영상융합을 이용하여 좀더 정확한 질환의 침범범위를 파악하고 주변정상조직과의 구분을 명확히 함으로써 치료효과를 높임과 동시에 정상조직의 보호를 하려는 노력을 하고 있다.

2) 방사선치료선량(Radiation dose)의 결정

지금까지 45~50 Gy가 표준적인 외부방사선치료의 선량으로 인정되고 있다. 관내근접방사선치료를 시행할 수 있는 경우에는 20~30 Gy의 다양

한 추가적인 선량을 줄 수 있는데 본 기관에서는 1회당 5 Gy씩 15 Gy를 시행하고 있다. 가장 많이 사용하는 기법으로는 PTBD를 통해 담도에 카테터를 위치하여 카테터로부터 0.5~1 cm에 처방하여 시행한다. 담도암에서 선량반응 관계에 대한 문헌들을 살펴보면 EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)의 연구에서는 40 Gy이상을 주었을 때 통계학적으로 의미는 없었지만 중앙생존기간이 6.6개월에서 12개월로 약 2배정도가 증가하였다.¹⁶ Kraybill 등¹⁷은 96명의 환자들을 대상으로 한 연구에서 40 Gy이상을 주었을 때 생존율이 의미 있게 증가하였다. Thomas Jefferson 병원에서는 55 Gy이상을 주었을 때 중앙생존기간이 6개월에서 24개월로 증가하였고 2년 생존율도 0%에서 47%로 증가하였다(P=0.003).⁷ Crane 등¹⁴은 방사선 선량에 따라 그룹을 나누어서 생존율을 비교하였으나 그룹간의 의미 있는 차이는 없었다 (Table 3). 추가적인 선량을 통하여 생존율이나 국소재발율을 줄이는 노력이 되어야 하나 종양주변을 감싸고 있는 위나 소장 신장, 간조직과 같은 정상조직으로 인하여 충분한 선량을 주기에 많은 제한점을 가지게 된다.

Table 3. Survival according to radiation dose

	No. of cases	RTx dose (Gy)	Median survival (mo)	2 YRS	P value
EORTC	47	<40	6.6	16	0.39
		≥40	12	22	
Kraybill	96	<40			0.003
		≥40			
Alden (Thomas Jefferson)	81	≤55	6	0	0.003
		>55	24	48	
Crane (MDACC)	27	30	11		NS
	14	36~50.4	8		
	11 EBRT alone (8)	54~85	11		
	EBRT+ILBT (2)				
	EBRT+IORT (1)				

No.=number, RTx=radiotherapy, Gy=gray, mo=months, YRS=years, EBRT=external beam radiotherapy, ILBT=intraluminal brachytherapy, IORT=intraoperative radiotherapy, NS=no statically different.

3) 방사선치료의 부작용

(1) 급성부작용: 주로 복부에 시행되는 외부방사선 치료를 할 때 나타나는 부작용과 동일하게 나타나는데, 구역, 구토, 일시적인 간수치의 상승이 나타날 수 있고, 이러한 부작용의 대부분은 경미하고 치료도중이나 치료 후 회복된다.

(2) 만성부작용: 주로 표적장기 주변의 정상장기에 관련된 부작용으로 가장 흔한 부작용으로는 상부위장관 출혈, 담도출혈, 십이지장의 협착이 있다.^{18,19} 외부방사선 치료로 위장관에 대해 55 Gy 이상이 시행될 때 위장관부작용이 5~10% 정도가 발

생하는 것으로 알려져 있다.

향후전망 및 결론

담도암은 빈도가 많지 않지만 서양에 비해 동양에 많이 발생하는 특성이 있어 우리나라에서 적극적인 연구와 치료기술의 개발이 필요한 분야이다. 아직까지 수술 후 화학방사선치료에 대한 적절한 치료 방법의 선택이 정립되지 않은 상태로 좀 더 연구가 진행되어야 한다.

방사선치료 분야는 컴퓨터기술과 영상의학의 빠

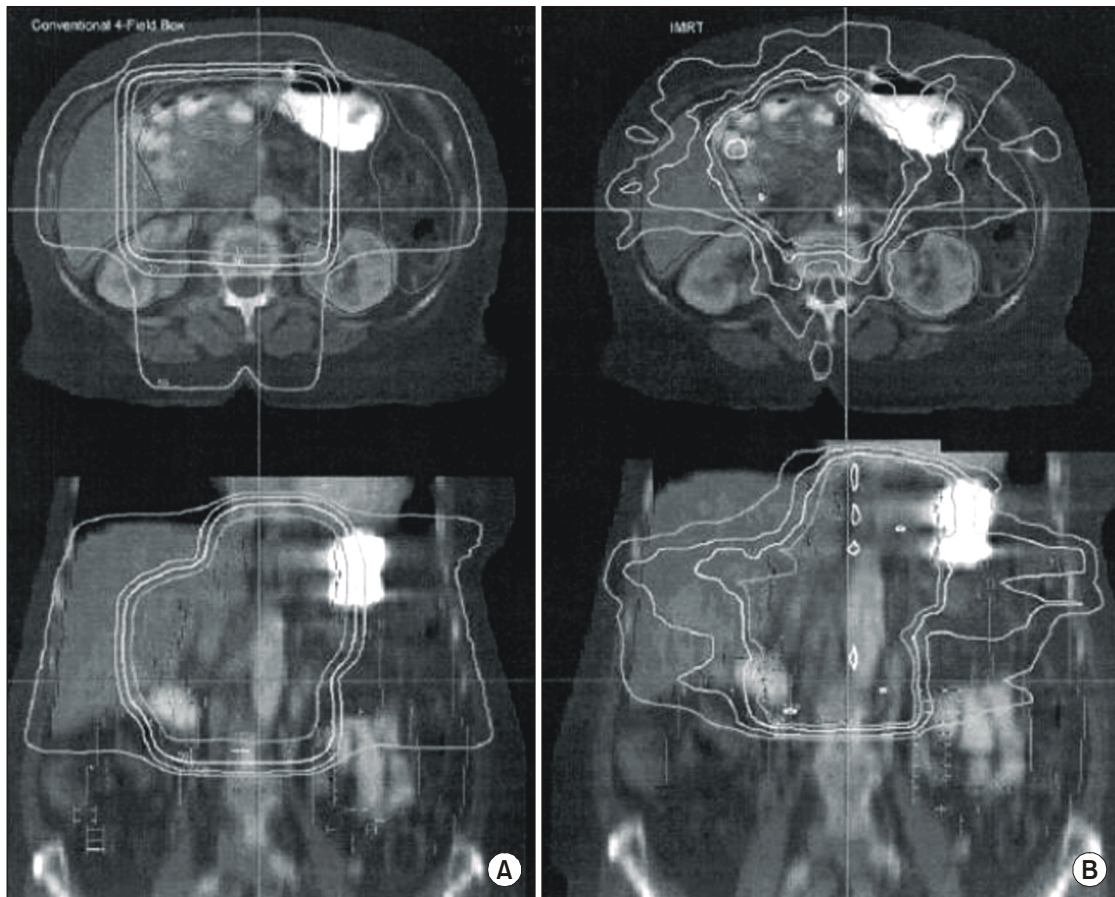


Fig. 3. Representative isodose curves for intensity modulated radiotherapy (IMRT) and 3D-CRT (3-dimensional conformal radiotherapy) plans. Axial and coronal CT scan slices shown for (A) 3D-CRT and (B) IMRT plans. Isodose curves, planning target volume (PTV), Isodose lines colored as follows: 50% orange, 70% light blue, 90% yellow, and 100% pink.

른 발전으로 인해 눈부신 발전이 이루어지고 있다. 최근 여러 암종에서 종양조직에 많은 방사선량을 조사하면서 주위의 정상조직은 보호할 수 있는 세기조절방사선치료(Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT)가 시도되고 있지만 담도암에서 IMRT에 대한 임상적인 연구결과는 많지 않다. Milano 등²⁰이 발표한 문헌에서는 3차원 방사선치료보다 IMRT가 주요정상 장기의 선량이 감소함을 보여주었다(Fig. 3). IMRT로 종양과 주변림프절을 포함하여 치료용적을 결정한 뒤 종양 용적에는 상대적으로 많은 선량의 방사선을 주면 관내근접방사선치료의 추가방사선치료와 같은 선량증가의 효과도 얻을 수 있을 것으로 기대된다. 그러나 원격전이가 많이 발생하는 담도암에서 IMRT의 적용의 효과가 얼마나 미칠 수 있을지는 항암요법의 개발과 함께 좀더 연구가 되어야 하겠다.

IMRT 기술의 발전과 함께 환자의 호흡을 고려한 4D-CT (4-dimensional computed tomography)²¹를 이용한 방사선치료나 회전식단층치료법(helical tomotherapy)을 이용한 IGRT (image-guided radiotherapy)의 개념을 사용한 방사선치료의 새로운 기법들이 이미 도입되었거나 곧 임상적인 적용을 앞두고 있다.²² 이러한 방사선치료의 기법이 향상될 때 수술이 시행되지 못한 환자에서 약물치료와 치료용적에 대한 증가된 선량으로 방사선치료를 시행하여 담도암의 치료율을 높일 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. Lee CK, Barrios BR, Bjarnason H: Biliary tree malignancies: the University of Minnesota experience. *J Surg Oncol* 1997; 65: 298-305.
2. Erickson BA, Nag S: Biliary tree malignancies. *J Surg Oncol* 1998; 67: 203-210.
3. Pitt HA, Nakeeb A, Abrams RA, et al: Perihilar cholangiocarcinoma. Postoperative radiotherapy does not improve survival. *Ann Surg* 1995; 221: 788-797; discussion 797-788.
4. Verbeek PC, Van Leeuwen DJ, Van Der Heyde MN, Gonzalez Gonzalez D: Does additive radiotherapy after hilar resection improve survival of cholangiocarcinoma? An analysis in sixty-four patients. *Ann Chir* 1991; 45: 350-354.
5. Todoroki T, Ohara K, Kawamoto T, et al: Benefits of adjuvant radiotherapy after radical resection of locally advanced main hepatic duct carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 581-587.
6. Bortolasi L, Burgart LJ, Tsiotos GG, Luque-De Leon E, Sarr MG: Adenocarcinoma of the distal bile duct. A clinicopathologic outcome analysis after curative resection. *Dig Surg* 2000; 17: 36-41.
7. Alden ME, Waterman FM, Topham AK, et al: Cholangiocarcinoma: clinical significance of tumor location along the extrahepatic bile duct. *Radiology* 1995; 197: 511-516.
8. Mehta VK, Fisher GA, Ford JM, et al: Adjuvant chemoradiotherapy for "unfavorable" carcinoma of the ampulla of Vater: preliminary report. *Arch Surg* 2001; 136: 65-69.
9. Whittington R, Neuberger D, Tester WJ, Benson AB 3rd, Haller DG: Protracted intravenous fluorouracil infusion with radiation therapy in the management of localized pancreaticobiliary carcinoma: a phase I Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 1995; 13: 227-232.
10. McMasters KM, Tuttle TM, Leach SD, et al: Neoadjuvant chemoradiation for extrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1997; 174: 605-608; discussion 608-609.
11. Serafini FM, Sachs D, Bloomston M, et al: Location, not staging, of cholangiocarcinoma determines the role for adjuvant chemoradiation therapy. *Am Surg* 2001; 67: 839-843; discussion 843-834.
12. Morganti AG, Trodella L, Valentini V, et al: Combined modality treatment in unresectable extrahepatic biliary carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 913-919.
13. Shin HS, Seong J, Kim WC, et al: Combination of external beam irradiation and high-dose-rate intraluminal brachytherapy for inoperable carcinoma of the extrahepatic bile ducts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 105-112.
14. Crane CH, Macdonald KO, Vauthey JN, et al: Limitations of conventional doses of chemoradiation for unresectable biliary cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 969-974.
15. Kitagawa Y, Nagino M, Kamiya J, et al: Lymph node metastasis from hilar cholangiocarcinoma: audit of 110 patients who underwent regional and paraaortic

- node dissection. *Ann Surg* 2001; 233: 385-392.
 16. Gonzalez Gonzalez D, Gerard JP, Maners AW, et al: Results of radiation therapy in carcinoma of the proximal bile duct (Klatskin tumor). *Semin Liver Dis* 1990; 10: 131-141.
 17. Kraybill WG, Lee H, Picus J, et al: Multidisciplinary treatment of biliary tract cancers. *J Surg Oncol* 1994; 55: 239-245.
 18. Gonzalez Gonzalez D, Gouma DJ, Rauws EA, et al: Role of radiotherapy, in particular intraluminal brachytherapy, in the treatment of proximal bile duct carcinoma. *Ann Oncol* 1999; 10(suppl 4): 215-220.
 19. Kamada T, Saitou H, Takamura A, Nojima T, Okushiba SI: The role of radiotherapy in the management of extrahepatic bile duct cancer: an analysis of 145 consecutive patients treated with intraluminal and/or external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 767-774.
 20. Milano MT, Chmura SJ, Garofalo MC, et al. Intensity-modulated radiotherapy in treatment of pancreatic and bile duct malignancies: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 445-453.
 21. Keall P. 4-dimensional computed tomography imaging and treatment planning. *Semin Radiat Oncol* 2004; 14: 81-90.
 22. Rietzel E, Chen GT, Choi NC, Willet CG. Four-dimensional image-based treatment planning: target volume segmentation and dose calculation in the presence of respiratory motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1535-1550.
-